

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 décembre 2013

LEVEMIR PENFILL 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 365 118-1)

LEVEMIR FLEXPEN 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml (CIP : 34009 365 119-8)

LEVEMIR INNOLET 100 UI/ml, solution injectable

Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 365 120-6)

Laboratoire NOVO NORDISK PHARMACEUTIQUE SAS

DCI	insuline détémir
Code ATC (2013)	A10AE05 (insuline et analogue d'action lente)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date de l'AMM (procédure centralisée) :</u> 1 ^{er} juin 2004	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classement ATC	2013 A A10 A10A A10AE A10AE05	Voies digestives et métabolisme Médicaments du diabète Insulines et analogues Insulines et analogues d'action lente insuline détémir

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 4 juillet 2005 (JO du 14 juillet 2005).
La spécialité LEVEMIR INNOLET fait l'objet d'un renouvellement conjoint d'inscription.

Les spécialités LEVEMIR ont été évaluées par la Commission de la transparence en 2005 pour une demande d'inscription en ville et aux collectivités. Dans son avis du 30 mars 2005, les conclusions de la Commission ont été : SMR important dans l'indication de l'AMM et le libellé d'ASMR a été le suivant : « *Compte-tenu des faits suivants : LEVEMIR, comme LANTUS, entraîne moins d'hypoglycémies nocturnes que la NPH, LANTUS peut le plus souvent être administrée en 1 seule injection par jour, la variation moyenne de poids a été plus faible, dans les études cliniques, chez les patients sous LEVEMIR que chez les patients sous NPH, la Commission a considéré que LEVEMIR partage l'Amélioration du Service Médical Rendu de LANTUS versus NPH.* » L'ASMR octroyée à LANTUS par la Commission était de niveau « III par rapport aux insulines NPH en termes de tolérance avec moins d'hypoglycémies nocturnes et en termes de commodités d'emploi (1 injection/j sans remise en suspension) » (cf avis LANTUS du 22 janvier 2003).

L'avis de la Commission s'était accompagné d'une demande d'étude de suivi post-inscription, l'étude PREDICTIVE, dont les résultats sont disponibles et analysés dans cet avis.

La Commission a examiné de nouveau LEVEMIR dans le cadre d'une extension d'indication dans le traitement du diabète de l'enfant âgé de 2 à 5 ans et a octroyé dans son avis du 20 juin 2012 un SMR important et une « ASMR V par rapport à l'insuline NPH dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1 âgés de 2 à 5 ans, au vu des données cliniques limitées, reposant sur des résultats d'efficacité descriptifs issus d'un sous-groupe ».

La Commission a évalué les spécialités LEVEMIR dans le cadre de leur renouvellement d'inscription en mai 2013.

Au cours de la phase contradictoire, le laboratoire Novo Nordisk a sollicité tout d'abord une audition auprès de la Commission. Il a ensuite sollicité une suspension de l'instruction en raison de l'existence de nouveaux éléments et de nouvelles données en leur possession. L'avis de la Commission du 29 mai 2013 n'a donc pas été définitif.

La Commission a donc procédé au nouvel examen des spécialités LEVEMIR le 4 décembre 2013.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire sont :

- 3 études observationnelles : SOLVE et LIGHT et Achieve (décrites au paragraphe 05.3.3).
- 3 études cliniques : 1768 (décrite dans le tableau en annexe 2), 1842 et TRANSITION-3511

L'étude 1842^{1,2} de phase III, randomisée, ouverte, d'une durée de 26 semaines, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la trithérapie metformine + liraglutide + insuline détémir par rapport à la bithérapie metformine + liraglutide chez des patients diabétiques de type 2 ayant un taux d'HbA1c $\geq 7.0\%$ après une période de 12 semaines de traitement par metformine + liraglutide.

Cette étude ne peut pas être retenue par la Commission car le schéma de trithérapie évalué n'est pas validé par les dernières recommandations de la HAS et le liraglutide n'a pas l'AMM en association à l'insuline.

L'étude TRANSITION³ de phase III, randomisée, ouverte, d'une durée de 26 semaines, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'insuline détémir en association à la bithérapie metformine + sitagliptine par rapport à l'association metformine + sitagliptine +/- sulfamide chez des patients diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement par insuline et précédemment traités par antidiabétiques oraux depuis au moins 3 mois.

La pertinence des traitements prescrits est à discuter. En effet, la trithérapie metformine /gliptine/ insuline dans cette étude n'a pas été abordée dans les recommandations de bonne pratique actualisée par la HAS en janvier 2013 sur le contrôle glycémique du diabète de type 2. Quand une insulinothérapie est instaurée, les gliptines doivent être arrêtées. Ainsi, cette étude ne peut être retenue par la Commission.

La Commission dispose également des résultats de l'étude épidémiologique réalisée par la CNAMTS à la demande de l'ANSM sur le risque de survenue de cancer sous analogues lents de l'insuline.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. »

03.2 Posologie

Cf RCP

¹ DeVries, J. H., Bain, S. C., Rodbard, H. W., Seufert, J., D'Alessio, D., Thomsen, A. B., et al. (2012). Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*, 35, 1446-1454

² Rosenstock J., Rodbard H-W., Bain Stephen C, D'Alessio D., Seufert J., Thomsen A. B., et al. on behalf of the Liraglutide-Detemir Study Group. (2012) One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. *Journal of Diabetes and Its Complications*

³ Hollander P, Raslova K, Liutkus JF, Efficacy and safety of insulin détémir once daily in combination with sitagliptine and metformin : the TRANSITION randomised controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13: 268-275, 2011.

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENTS PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Il s'agit des insulines basales utilisées seules pour cibler la glycémie à jeun ou en schéma basal-bolus avec une insuline rapide pour cibler les glycémies à jeun et postprandiale.

04.1 Médicaments

DCI	CPT* identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	INSUMAN BASAL (Sanofi- Aventis France)	12 septembre 2007 (RI)**	important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	INSULATARD (Novo Nordisk)	18 juillet 2012 (RI)**	important	Sans objet	Oui
Insuline NPH Insuline humaine	Oui	UMULINE NPH (Lilly France)	20 février 2013 (RI)**	important	Sans objet	Oui
Insuline glargine Analogue recombinant	Oui	LANTUS (Sanofi-Aventis France)	25 mai 2011 (réévaluation) RI** en cours d'évaluation	important	V par rapport aux autres insulines	Oui

*CPT = classe pharmaco-thérapeutique

**renouvellement d'inscription

04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni de nombreuses études cliniques issues d'une recherche bibliographique. Sont résumées en annexe les essais cliniques comparatifs de méthodologie recevable, à savoir 5 études dans le diabète de type 1 et 7 dans le diabète de type 2 (*cf annexes 1 et 2*).

Aucune donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission, de méthodologie acceptable et évaluant spécifiquement l'insuline détémir, n'a été retrouvée dans la littérature.

Les données fournies sont en accord avec les informations mentionnées dans le RCP de l'insuline détémir et dans les recommandations de prise en charge. Des études chez des patients diabétiques de type 2 traités par une insuline basale en association à des antidiabétiques oraux

ont démontré que le contrôle glycémique (HbA1c) obtenu avec l'insuline détémir est comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH et l'insuline glargine et associé à une moindre prise de poids. Selon les dernières recommandations⁴, aucune différence en termes de variation du taux d'HbA1c n'a été observée entre les insulines détémir et NPH et glargine et détémir.

En termes de variation de poids, une différence significative en faveur de l'insuline détémir a été observée versus l'insuline NPH (différence : -1 kg IC95% [-1,69 ; -0,23]) et versus l'insuline glargine (différence : -0,8 kg IC95% non disponible, p=0,03)^{5,6}.

L'efficacité à long terme de l'insuline détémir n'est pas suffisamment documentée. Les analogues lents de l'insuline n'ont pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie⁷.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} septembre 2008 au 30 avril 2009).

05.2.1. Tolérance générale

Le RCP précise que « les effets indésirables observés chez les patients traités par LEVEMIR sont principalement dus à l'action pharmacologique de l'insuline. Le pourcentage global de patients traités susceptibles de présenter des effets indésirables est estimé à 12%.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques.

Les études cliniques ont montré que l'hypoglycémie majeure, définie comme nécessitant l'intervention d'un tiers, est survenue chez approximativement 6% des patients traités par LEVEMIR. » [...]

L'insuline glargine et l'insuline détémir sont associées à un risque moins élevé d'hypoglycémie globale, symptomatique et nocturne que l'insuline NPH, sans différence du risque d'hypoglycémie sévère. Il n'y a pas de différence entre les insulines détémir et glargine sur les hypoglycémies globales et nocturnes⁴.

« Des études à long terme chez des patients diabétiques de type 1 traités par un schéma de type basal/bolus ont montré que la glycémie à jeun a été améliorée avec LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH. Le contrôle glycémique (HbA1c) obtenu avec LEVEMIR était comparable à celui obtenu avec l'insuline NPH, avec une diminution du risque d'hypoglycémie nocturne sans prise de poids associée.

Dans les études cliniques utilisant un schéma de type basal/bolus, le taux global d'hypoglycémie observé avec LEVEMIR était similaire à celui de l'insuline NPH. Les analyses des hypoglycémies nocturnes chez les patients diabétiques de type 1 ont montré un risque significativement inférieur d'hypoglycémie nocturne mineure par rapport à l'insuline NPH, alors qu'aucune différence n'a été observée dans le diabète de type 2. [...]

⁴ HAS – ANSM. Recommandations de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013

⁵ National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87.

⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>

⁷ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review) – texte 2007 , issue 2

Les réactions au niveau du site d'injection sont plus fréquemment observées pendant le traitement par LEVEMIR comparativement à l'insuline humaine. Ces réactions se traduisent par une douleur, une rougeur, une urticaire, une inflammation, des ecchymoses, une tuméfaction et un prurit au site d'injection. La plupart des réactions au site d'injection sont mineures et transitoires, c'est-à-dire qu'elles disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement en l'espace de quelques jours à quelques semaines.

Les réactions allergiques, les réactions potentiellement allergiques, l'urticaire, le rash et les éruptions sont peu fréquents lorsque LEVEMIR est utilisé dans le cadre d'un schéma basal/bolus. Cependant, en association avec les antidiabétiques oraux, trois études cliniques ont mis en évidence une fréquence fréquente (les réactions allergiques et les réactions potentiellement allergiques ont été observées avec une fréquence de 2,2%).

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, oedème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare mais ces réactions peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. »

05.2.2. Tolérance spécifique : carcinogénicité

Des études épidémiologiques indiquent que le diabète est un facteur de risque des cancers du sein, du côlon, de la vessie, du pancréas et de l'endomètre et que l'insuline pourrait contribuer à la croissance des cellules tumorales⁸. L'insuline a un effet mitogène⁹. Elle stimule et régule la croissance et la prolifération de certains types de cellules somatiques. L'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie pourraient être des facteurs de risque importants de cancer chez les diabétiques. Certains analogues de l'insuline ont été suspectés d'avoir un effet mitogénique plus important que l'insuline humaine.

A la suite de la publication des résultats de quatre études épidémiologiques^{10,11,12,13}, le CHMP a recherché un possible lien entre l'exposition aux analogues de l'insuline, l'insuline glargine et la survenue de cancer, notamment cancer du sein. A l'issue de l'analyse de ces études, l'EMA a conclu que, compte tenu des biais méthodologiques identifiés dans ces études et de leurs résultats parfois contradictoires, ces études ne permettaient pas de confirmer, ni d'infirmer l'existence d'un lien entre la prise d'insuline glargine et l'augmentation du risque de cancer. Des études pharmaco-épidémiologiques ont donc été demandées par les autorités d'enregistrement, leurs résultats sont en cours d'analyse et des résultats complémentaires sont en attente. Cette réévaluation européenne porte uniquement sur l'insuline glargine et non sur l'insuline détémir.

Le laboratoire a fourni les données suivantes :

- des données in vitro pour apprécier le profil mitogénique
- une méta-analyse sur données individuelles¹⁴ qui ne peut être retenue par la Commission compte tenu des conflits d'intérêts des auteurs¹⁵

⁸ E. Giovannucci and al. Diabetes and cancer. A consensus report. Diabetes care 33:1674-1685, 2010

⁹ L'effet mitogénique des insulines pourrait être induit par une activation prolongée du récepteur à l'insuline IR et/ou par la stimulation excessive du récepteur à l'IGF-1, IGF-1R (interférence entre IR et IGF-1R). L'expression de l'IR et de l'IGF-1R peut varier entre les différents tissus. De plus, les différences interindividuelles des niveaux de protéines dans le système IGF-1R peuvent être déterminantes sur l'effet mitogénique des analogues de l'insuline.

¹⁰ Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Hemkens et al, 2009. Diabetologia 2009;52:1732-1744.

¹¹ Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52:1745-1754.

¹² Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009 ;52:1755-1765.

¹³ The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009 ;52:1766-1777.

¹⁴ Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Diabetologia 2009;52(12) :2507-2512

¹⁵ Tous salariés des laboratoires NovoNordisk. Par ailleurs, toutes les études incluses dans la méta-analyse ont été réalisées par NovoNordisk.

- une étude cas-témoin¹⁶ qui a comparé l'incidence du cancer chez des patients ayant un diabète de type 2 traités par insuline humaine ou par analogues de l'insuline (dont LEVEMIR) à celle observée dans un groupe de cas témoins appariés au cours d'un suivi médian de 6,3 ans. Cette étude ne sera pas présentée car il n'y a pas eu d'analyse spécifique des données pour LEVEMIR compte tenu de l'absence de patients traités par cette insuline.

Le RCP précise que « les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les données sur l'affinité pour les récepteurs et les tests de mutagénicité *in vitro* n'ont pas révélé de pouvoir mitogène plus important que celui de l'insuline humaine.

Les études de reproduction animale (chez le lapin et le rat) n'ont pas révélé de différences entre l'insuline détémir et les insulines humaines en termes de tératogénicité et d'embryotoxicité ».

Les études disponibles n'ont pas la puissance suffisante pour mettre en évidence un lien entre survenue de cancer et prise d'analogues lents d'insuline mais ce sur-risque à l'heure actuelle ne peut pas être écarté.

L'ANSM a été sollicitée en ce qui concerne le risque de carcinogénicité et notamment par rapport aux résultats de l'étude épidémiologique dont elle avait demandé la réalisation par la CNAMTS en janvier 2011. (cf annexe 4 pour l'analyse complète de cette étude).

L'étude de la CNAMTS n'avait pas mis en évidence lors de la première analyse effectuée de sur-risque de cancers « toutes localisations » lié à l'utilisation d'insuline glargine.

Pour le cancer du sein, même si les données présentées ne montraient pas de sur-risque statistiquement significatif (puissance de l'étude), les RR croissants en fonction de la dose cumulée (effet dose) incitaient à la prudence.

Une nouvelle analyse a été effectuée avec un an de suivi supplémentaire : un sur-risque statistiquement significatif est retrouvé chez les 40-79 ans pour le cancer du sein avec l'insuline glargine (HR = 1,86 [1,29 ; 2,68] pour le modèle 1 et HR = 2,10 [1,42 ; 3,12] pour le modèle 2) et l'insuline détémir (HR = 1,95 [1,05 ; 2,05] pour le modèle 1 et HR = 1,50 [1,03 ; 2,19] pour le modèle 2), pour des doses cumulées $\geq 37\ 000$ UI versus $<18\ 000$ pour la glargine et $\geq 34\ 000$ UI versus $< 15\ 000$ pour la détémir. Des résultats également statistiquement significatifs ont été retrouvés avec la dose moyenne pour les deux types d'insuline. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été retrouvé avec la durée cumulée.

Pour le cancer colorectal, un sur-risque est retrouvé pour la glargine seulement sur l'analyse portant sur la dose moyenne (HR = 1,39 [1,03 ; 1,88] pour le modèle 1 et HR = 1,55 [1,12 ; 2,14] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et pour la détémir sur l'analyse portant sur la dose cumulée (HR = 2,62 [1,55 ; 4,45] pour le modèle 1 et HR = 2,84 [1,62 ; 4,99] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et la dose moyenne (HR = 2,06 [1,21 ; 3,48] pour le modèle 1 et HR = 2,39 [1,36 ; 4,20] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans).

En revanche, aucun sur-risque n'a été retrouvé avec l'insuline humaine quel que soit le type de cancer considéré, le type d'analyse effectuée ou la population prise en compte.

Dans cette étude, les résultats des analyses par durée et par dose cumulée ne sont pas convergents. Pour rappel, aucun ajustement n'a été effectué sur l'IMC, l'HbA1c et la notion d'insulino-résistance.

Aucun lien causal entre la survenue de cancer (du sein notamment) et les analogues lents de l'insuline (insuline glargine et insuline détémir notamment) n'a été mis clairement en évidence. Mais des données à plus long terme sont nécessaires pour exclure définitivement ce doute.

¹⁶ E. Mannucci and al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes care 33:1997-2003, 2010

05.3 Données de prescriptions et d'utilisation

05.3.1. Données issues du panel IMS

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2012), la spécialité LEVEMIR PENFILL a fait l'objet de 147 000 prescriptions dans 30% des cas dans le traitement du diabète de type 1, dans 68,7% des cas dans le diabète de type 2 et dans 1,3% des cas dans le traitement du diabète au cours d'une grossesse. La spécialité LEVEMIR FLEXPEN a fait l'objet de 124 000 prescriptions dans 34,7% des cas dans le traitement du diabète de type 1, dans 62,1% des cas dans le diabète de type 2 et dans environ 2% des cas dans le traitement du diabète au cours d'une grossesse. LEVEMIR INNOLET a fait l'objet de 32 000 prescriptions ce qui est trop faible pour en faire une analyse qualitative.

05.3.2. Données issues de l'étude post-inscription PREDICTIVE

(cf annexe 3 pour l'analyse complète)

Suite à la demande d'étude de la Commission de la transparence en mars 2005, le laboratoire Novo Nordisk a mené une étude épidémiologique chez les patients traités par LEVEMIR dont le protocole a été validé par le groupe ISP en 2006 pour la Commission.

Il s'agit d'une étude multicentrique, nationale, s'inscrivant dans le cadre d'une étude internationale observationnelle de cohorte de patients diabétiques de type 1 et 2 traités en initiation par LEVEMIR.

L'objectif principal, identique à celui de l'étude internationale, était d'évaluer la tolérance de LEVEMIR en conditions réelle d'utilisation à 3, 6 et 12 mois.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le niveau de contrôle glycémique lors du suivi, de décrire l'évolution du poids des patients traités par LEVEMIR, les caractéristiques des sujets traités par LEVEMIR et les motifs d'initiation de LEVEMIR ainsi que la stratégie de prise en charge du diabète avant et depuis la mise sous LEVEMIR et lors du suivi.

En France, sur les 769 médecins, en ville ou à l'hôpital qui avaient accepté de participer, seuls 506 ont été actifs (ont inclus au moins 1 patient): 475 endocrinologues/diabétologues et 31 médecins généralistes (6%). Et seuls 1 788 patients ont pu être inclus.

Sur les 1 786 patients de la population éligible sur laquelle a porté l'analyse,

- 118 (6,6%) avaient été recrutés par un médecin généraliste (MG) et 1668 (93,4%) par un endocrinologue / diabétologue.

- Près des deux tiers avaient un diabète de type 2 (n=1 129) et 36% un diabète de type 1 (n=643) ; le type de diabète était inconnu pour 14 patients. Cette répartition ne différait pas selon la spécialité du prescripteur (MG ou endocrinologie/diabétologie).

- Seuls 1 017 patients étaient encore suivis à 1 an (57%).

- A l'instauration du traitement par LEVEMIR, l'hémoglobine glyquée moyenne (HbA1c) était de $8,7\% \pm 1,5\%$. Elle était légèrement moins élevée chez les patients diabétiques de type 1 (DT1) ($8,5\% \pm 1,6\%$) que chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) ($8,8\% \pm 1,5\%$) avec en cas de DT2 des résultats peu différents en fonction de l'âge ($8,9\% \pm 1,6\%$ chez les <65 ans et $8,6\% \pm 1,4\%$ chez les 65 ans et plus). Seuls 10,9% et 7,1% des patients respectivement en cas de DT1 et DT2, avaient une HbA1c<7%. La répartition des patients selon le niveau de l'HbA1c n'était pas présentée.

- Les conditions d'utilisation de LEVEMIR ont été globalement respectées : cette spécialité a été instaurée en une injection/jour dans 70% des cas et en 2 injections/j dans 29% des cas. A un an, ces pourcentages ont été respectivement de 59% et 40%.

- L'équilibre glycémique s'est amélioré avec LEVEMIR, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères.

La baisse des valeurs de l'HbA1c entre l'inclusion et un an, calculée pour les patients ayant une valeur de l'HbA1c à l'inclusion et à un an, soit seulement 921 patients (52% de la population éligible) :

- est assez similaire quel que soit le type de diabète et l'âge des patients
- est de -0,63% (IC 95% [-0,8 ; -0,46] ; $p < 0,001$) pour les DT1, la moyenne de l'HbA1c passant de $8,46\% \pm 1,5\%$ à $7,83\% \pm 1,22\%$
- est de -0,82% (IC 95% [-0,94 ; -0,69] ; $p < 0,001$) pour les DT2, la moyenne de l'HbA1c passant de $8,69\% \pm 1,48\%$ à $7,88\% \pm 1,22\%$

Le pourcentage de patients ayant une HbA1c < 7% a augmenté entre l'inclusion et un an :

- passant de 10,3% à 23% pour les DT1,
- passant de 6,9% à 20,7% pour les DT2.

Le poids des patients est resté stable entre l'inclusion et un an.

Les épisodes d'hypoglycémie rapportée comme sévère, le nombre et la fréquence de tous les épisodes d'hypoglycémie sévère survenus lors du suivi ne sont pas présentés dans les rapports fournis. Seuls ont été relevés les épisodes survenant dans les 4 semaines précédant chaque visite (d'inclusion puis de suivi).

Dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion, 6,8% des patients avaient présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère : 13,3% des patients DT1 versus 3,1% des patients DT2. Ces pourcentages ont baissé de 13,3% à 2,2% à un an parmi les patients DT1 et de 3,1% à 0,8% à un an parmi les patients DT2.

Enfin, les résultats de l'étude PREDICTIVE présentés ne permettent de conclure à l'existence ni à l'inexistence d'une relation entre le niveau de contrôle glycémique et la survenue des épisodes d'hypoglycémie. Cette relation ne peut être exclue au vu des données présentées.

En conclusion :

Les résultats de cette étude observationnelle apportent des éléments de réponse aux questions de la Commission. Ces résultats, à un an de suivi, corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques en termes d'efficacité et de tolérance : suite à l'instauration de LEVEMIR, le contrôle glycémique s'est amélioré (HbA1c significativement améliorée y compris après un an de traitement), avec une stabilité du poids et une diminution significative des épisodes d'hypoglycémie sévère. On remarquera que 75% des sujets étaient déjà insulino-traités avant l'étude ; ainsi pour ces patients l'effet de LEVEMIR peut être considéré comme additionnel. De plus, cette diminution des épisodes d'hypoglycémie (incluant les hypoglycémies sévères) est aussi observée chez les sujets âgés.

Il importe toutefois, dans la mesure où la méthodologie de l'étude est critiquable, d'insister sur le fait que ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre indicatif et que leur interprétation doit rester prudente.

En effet :

- la représentativité des médecins et des patients inclus est peu argumentée mais la non représentativité des médecins de médecine générale est certaine.
- Le nombre de patients perdus de vue ou ayant arrêté le traitement par LEVEMIR est important (769, 43%) puisque seuls 1 017 patients étaient encore suivis à 1 an. Or, la description de ces 769 patients perdus de vue ou ayant arrêté LEVEMIR, le nombre et les délais de survenue des arrêts (pourcentages et courbe de survie..) et leurs motifs n'étaient pas analysables. Il est simplement précisé que pour 921 patients, le niveau de l'HbA1c était disponible à l'inclusion et à un an. A la lecture des tableaux de résultats, il semble que sur les 1 017 patients, 990 seraient encore sous LEVEMIR à un an. Enfin, aucune comparaison des caractéristiques des patients ayant terminé le suivi de un an à celles des patients perdus de vue ni à celles des sujets ayant arrêté le traitement n'a été fournie.

05.3.3. Données observationnelles

05.3.3.1. Etude SOLVE

Il s'agit d'une étude observationnelle internationale (non réalisée en France mais dans 10 pays majoritairement européens) sur 17 374 patients (analysés), diabétiques de type 2 sous régime et traitement antidiabétique oral (avec au moins un ADO) pour lesquels un traitement par Levemir était instauré. L'objectif principal est d'évaluer l'incidence des événements indésirables graves incluant les hypoglycémies majeures durant 24 semaines de traitement par Levemir (1 prise par jour). Elle a été réalisée entre 2008 et 2011.

- L'âge moyen des patients était de 61,6 ans et l'ancienneté moyenne du diabète de 9,75 ans (8,45 ans sous ADO).
- L'étude confirme l'efficacité sur l'HbA1c et l'absence de prise de poids.
- L'incidence des hypoglycémies majeures est de l'ordre de 0,1% (sur la base des données recueillies dans les 4 semaines précédant la consultation). Celle des hypoglycémies nocturnes est de < 0,1%.
 - L'analyse en sous-groupes « niveau de l'HbA1c à l'inclusion » montre une diminution des hypoglycémies sévères quel que soit le sous-groupe et une augmentation des hypoglycémies mineures dans le sous-groupe avec HbA1C > 9% à l'inclusion.
 - Il convient de souligner qu'il n'y a qu'au Royaume-Uni que la totalité des hypoglycémies sévères a été notifiée. Dans les autres pays le recueil de ces données n'a porté que sur les 4 semaines qui précèdent les visites (comme c'était le cas pour l'étude Prédictive). Ce résultat doit donc être considéré avec prudence.
- Les variations de poids bien que statistiquement significatives ne sont pas cliniquement très pertinentes.
- L'analyse selon l'âge (moins de 75 ans ; 75 ans et plus) ne montre pas de différence significative en termes de réduction de l'HbA1c, de réduction du poids, et d'incidence des hypoglycémies majeures.
- Sur le plan méthodologique, il convient d'insister aussi sur les points suivants :
 - o Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient variables selon les pays (notamment, le fait que les patients étaient naïfs d'insuline ou non). De plus, la sélection des patients est à la discrétion de l'investigateur et donc non systématique.
 - o Il semble exister une liste des patients non inclus mais il n'est pas précisé si une comparaison aux patients inclus a été réalisée.
 - o Le mode de sélection et la représentativité des investigateurs ne sont pas présentés.
 - o Si l'analyse de l'incidence des hypoglycémies et l'évolution du poids ont porté sur l'ensemble des patients, celle de l'évolution de l'HbA1c n'a porté que sur 11023 patients.

Ainsi, cette étude semble montrer que la spécialité Levemir apporte une diminution significative de l'HbA1c sans augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères ni du poids. Toutefois en raison des réserves faites ci-dessus, il convient de ne considérer ces résultats qu'à titre indicatif et avec prudence.

05.3.3.2. Etude LIGHT

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée entre 2006 et 2008, en France par 491 MG et 270 spécialistes libéraux et/ou hospitaliers ayant inclus 2 541 patients diabétiques de type 2 lors de l'instauration d'un traitement par un analogue lent de l'insuline. Ils devaient être suivis pendant 3 mois.

Parmi les 646 MG et 350 spécialistes avaient accepté de participer, seuls 76% ont été actifs. Sur les 2 745 questionnaires d'inclusion reçus, 2 541 ont été retenus pour l'analyse à l'inclusion (204 exclus pour critères d'inclusion non respectés ou non vérifiables) et 1863 pour l'analyse du suivi à 3 mois.

- L'objectif principal était de décrire les circonstances de l'instauration d'un analogue lent de l'insuline en association avec un ADO et les modalités de prise en charge. Les objectifs

secondaires portant essentiellement sur l'évolution glycémique, la survenue des événements hypoglycémiques et la qualité de vie des patients.

- Les patients devaient être des patients diabétiques de type 2, de plus de 45 ans, pour lesquels le médecin décide d'instaurer un analogue lent de l'insuline en association avec un ADO ; le taux de HbA1c étant encore >7% sous ADO.

- L'âge moyen des patients inclus était de 64 ans (70% des patients avaient moins de 70 ans). L'ancienneté du diabète était supérieure à 10 ans pour près de la moitié des patients. L'HbA1c moyenne était de 8,9% (+/-1,3) à l'inclusion.

- Le traitement reçu était : Levemir dans 78% des cas et Lantus pour 22% des cas. A la visite de suivi (à 3 mois), les patients avaient une seule injection par jour dans 94% et 98% des cas (respectivement pour Levemir et Lantus).

- A 3 mois de suivi, il était relevé une baisse significative de 1,3% de l'HbA1c moyenne (légèrement inférieure chez les plus de 70 ans). Parmi les patients suivis, 19% ont atteint l'objectif thérapeutique (HbA1c < 7%). Une baisse du poids moyen (de 0,4kg) était aussi observée (moindre chez les plus de 70 ans).

- L'évolution de l'HbA1c en fonction de l'analogue (Levemir ou Lantus) montrait des diminutions du même ordre de grandeur mais elle n'a pas fait l'objet d'une comparaison statistique (le design de l'étude ne le prévoyait pas).

- 16% (n=293) patients* ont présenté au moins une hypoglycémie nocturne ou diurne au cours des 4 dernières semaines (précédant la visite de 3 mois) avec en moyenne 2,7 épisodes ; soit rapporté à la population totale, 0,43 épisodes par patient et par mois, soit 5,6 épisodes/patient-année.

[* 250 patients ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie diurne et 95 au moins un épisode nocturne]

Ainsi, par rapport à l'inclusion, il y a eu une augmentation significative (triplement) de l'incidence des hypoglycémies totales (sévères ou mineures) d'environ 3,2 épisodes/patient-année [5,6 - 1,4 épisodes/patient-année], et ce, quelle que soit la classe d'âge. Par contre, l'incidence des hypoglycémies sévères n'a pas augmentée lors du suivi (0,13 événement/patient-année à l'inclusion et au suivi).

L'analyse de ce critère selon l'analogue reçu montre que si le pourcentage de patients ayant eu au moins une hypoglycémie totale (sévère ou mineure) est stable (14,7% à l'inclusion et à 3 mois) chez les patients sous Levemir, il est en augmentation chez les patients sous Lantus (16% à 3 mois versus 9% à l'inclusion).

En termes d'incidence des hypoglycémies totales entre 3 mois et inclusion, il est relevé, pour les patients sous Levemir, une augmentation significative de 0,2 épisodes/patient/ mois (soit 2,6 épisodes/patient-année). Pour les patients sous Lantus, cette augmentation est de 0,3 épisodes/patient/ mois (soit 3,9 épisodes/patient-année). Aucune comparaison statistique entre les deux traitements n'a été réalisée (le design de l'étude ne le prévoyait pas).

- Il convient de souligner aussi les points suivants :

- o La durée de suivi est limitée à 3 mois ce qui enlève beaucoup d'intérêt à tous les objectifs secondaires de l'étude.

- o Les critères d'inclusion sont très limitatifs (âge et valeur de l'HbA1C) ce qui est en contradiction avec l'objectif principal de l'étude.

- o Le recueil des événements ne se fait que sur les 4 semaines qui précèdent les visites (comme c'était le cas pour l'étude Prédictive). Ce résultat doit donc être considéré avec prudence.

- o La répartition des patients entre les deux analogues lents de l'insuline est inattendue.

En conclusion, cette étude ne répond pas à l'objectif principal qu'elle s'est fixé et par ailleurs, n'apporte pas de réponses complémentaires aux questions qui restaient en suspens pour le groupe ISPEP et la Commission.

05.3.3.3. Etude Achieve

Cette étude observationnelle, réalisée dans 28 pays (essentiellement : Asie, Amérique latine, Russie, Afrique du nord) où les systèmes de santé sont très différents par rapport au système français et la prise en charge du diabète différente, ne peut être retenue par la Commission (problème de transposabilité des données).

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont été prises en compte^{4,5,6,17,18,19}.

Depuis les derniers avis rendus par la Commission²⁰, la place des spécialités LEVEMIR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il est cependant rappelé que :

- LEVEMIR est un analogue de l'insuline d'action prolongée, utilisé comme une insuline basale. LEVEMIR doit être administré par voie sous-cutanée uniquement et ne jamais être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère.
- LEVEMIR peut être utilisé seul comme une insuline basale ou en association à un bolus d'insuline.
- Lors d'une utilisation dans le cadre d'un schéma de type basal/bolus, LEVEMIR doit être administré une ou deux fois par jour en fonction des besoins du patient. La dose de LEVEMIR doit être ajustée de façon individuelle.
- Comme pour toutes les insulines, il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose de LEVEMIR de façon individuelle en particulier chez les enfants et les adolescents, les patients âgés, les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques.
- Lors de la mise sous insuline dans le diabète de type 2, l'objectif glycémique doit tenir compte du bénéfice et des risques potentiels de l'intensification en particulier chez les patients âgés et/ou présentant des co-morbidités en particulier cardiovasculaires et rénales.
- Les recommandations actuelles ne privilégient plus l'intensification du traitement du diabète de type 2 ce qui réduit le risque d'hypoglycémies.
- Un traitement par LEVEMIR peut être envisagé durant la grossesse, mais tout bénéfice potentiel devra être évalué au regard d'une possible augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse. Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse²¹.

Selon les experts,

- dans le diabète de type 1, LEVEMIR peut être prescrit en insuline basale dans un schéma basal/bolus à raison d'une injection par jour. En cas d'échappement des glycémies capillaires sur la fin de la durée d'action, 2 options se présentent : passer à 2 injections de LEVEMIR ou à une injection de LANTUS qui a une demi-vie plus longue.
- Dans le diabète de type 2, certains peuvent prescrire LEVEMIR en association à des antidiabétiques oraux plutôt que l'insuline glargine en raison de la plus courte durée d'action, sinon LANTUS est utilisé. LEVEMIR est parfois utilisé quand un apport insulinique est plus nécessaire le soir que le jour.

LEVEMIR a une durée d'action plus courte que LANTUS.

Des études suggèrent une réduction du risque d'hypoglycémie en particulier nocturne avec LEVEMIR par rapport à l'insuline NPH uniquement et une moindre prise de poids (à court terme) mais la pertinence clinique de cette faible différence sur le contrôle et l'évolution du diabète est

¹⁷ NICE and diabetes: a summary of relevant guidelines. November 2009

¹⁸ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52:17-30.

¹⁹ Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79

²⁰ Notamment avis du 26 septembre 2007 (modification du paragraphe posologie et mode d'administration du RCP chez les enfants à partir de 6 ans) et du 20 juin 2012 (extension d'indication au traitement du diabète de l'enfant de 2 à 5 ans)

²¹ Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du 1^{er} trimestre puis augmentent au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

difficile à évaluer et à établir ; pour certains praticiens l'impact sur le poids n'est pas un critère de choix de l'insuline à prescrire car les traitements insuliniques sont accompagnés de conseils hygiéno-diététiques.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :

06.1 Service Médical Rendu

Le diabète, de type 1 et de type 2, est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.

Les spécialités LEVEMIR entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements recommandés dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le diabète de type 1 et de type 2 est important du fait de sa prévalence élevée, en constante augmentation, et des complications microvasculaires et macrovasculaires associées.

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique des diabétiques représente un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

En l'état actuel des connaissances, on ne peut pas présumer de la réponse apportée par LEVEMIR au besoin de santé publique identifié.

LEVEMIR n'a pas montré d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie.

Les études concernant le risque carcinogène n'établissent pas un lien entre survenue de cancer et prise d'analogues lents d'insuline tels que LEVEMIR mais ce sur-risque ne peut être écarté à l'heure actuelle.

Ces données et notamment les résultats de l'étude observationnelle PREDICTIVE ne sont pas de nature à remettre en cause l'absence d'intérêt de santé publique pour les spécialités LEVEMIR.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LEVEMIR reste important dans l'indication de leur AMM.

06.2 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu, d'une part :

- du contrôle glycémique obtenu avec LEVEMIR (insuline détémir) comparable à celui observé avec l'insuline NPH et l'insuline glargine (LANTUS),
- de la pertinence clinique discutable de la différence de prise de poids de l'ordre d'1kg observée sous LEVEMIR par rapport l'insuline NPH et l'insuline glargine,
- de l'absence de différence entre les insulines détémir, glargine et NPH en termes de survenue d'hypoglycémies sévères et entre les insulines détémir et glargine sur les hypoglycémies globales et nocturnes,
- de l'absence de données complémentaires issues de l'étude post inscription aux nombreuses limites dont le nombre important de patients perdus de vue ou ayant arrêté l'étude (43%),
- des avis d'experts qui ne reconnaissent pas un avantage dans leur pratique quotidienne à l'utilisation de LEVEMIR par rapport à un autre analogue lent de l'insuline,
- des doutes existant quant à la survenue de cancer liée à la prise d'analogues lents de l'insuline,
- d'autre part des recommandations actuelles qui ne privilégient plus l'intensification du traitement du diabète de type 2 ce qui réduit en conséquence la survenue d'hypoglycémies,

la Commission de la transparence ne peut confirmer l'avantage reconnu auparavant à LEVEMIR dans le diabète de type 1 et de type 2.

Ainsi, la Commission considère que LEVEMIR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients adultes ou adolescents et des enfants âgés de plus de 2 ans atteints de diabète de type 1 ou de type 2.

06.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Autre demande**

La Commission réévaluera les spécialités LEVEMIR en fonction de l'évolution du contexte scientifique et des données relatives aux analogues lents de l'insuline notamment en termes de tolérance carcinogène.

Annexe 1 : études cliniques dans le diabète de type 1

Etudes		Résultats d'efficacité				Tolérance générale		
	Objectifs : évaluer l'efficacité et la tolérance chez des patients diabétiques de type 1	Méthodologie de l'essai, durée	Caractéristiques des patients inclus (valeurs moyennes)	Schémas d'administration	Critère principal de jugement : variation du taux d'HbA1c (%) Principal critère secondaire : % de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 % quand analysé	Variation de poids	Patients ayant eu des hypoglycémies	Tolérance globale, % de patients avec un événement indésirable
1372 ²²	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et glargine associées à l'insuline asparte N=322 patients adultes (161 dans le groupe détémir, 159 dans le groupe glargine)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4% 26 semaines	40,2 ans IMC=25,5 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8,84% Ancienneté du diabète : 16,7 ans	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} = 128) Groupe glargine 1 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} =124)	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 8,07% dans le groupe détémir 8,18% dans le groupe glargine Delta HbA1c (détémir – glargine) = -0,11% IC 95% [-0,34 ; 0,12] Non infériorité établie	Pas de différence	RR hypoglycémies majeures p/glargine = 0,28 IC95% [0,08 ; 0,98] p = 0,047 RR hypoglycémies nocturnes p/glargine = 0,68 IC95% [0,46 ; 0,99] p = 0,046 RR épisodes hypoglycémiques totaux p/glargine = 0,96 IC95% [0,68 ; 1,35] p NS	Groupe détémir : 72,3% (117/161), Groupe glargine : 76,1% (121/159)
1375 ²³	Comparer le risque hypoglycémique d'un schéma basal/bolus par l'association insuline détémir/aspartate ou insuline NPH/asparte N=131 patients adultes (66 dans le groupe détémir, 65 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus, en cross over Etude de supériorité sur le critère incidence des épisodes hypoglycémiques (hypothèse de supériorité)	39,2 ans IMC=25,3 kg/m ² Taux d'HbA1c = 7,9% Ancienneté du diabète : 16,6 ans	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 2 fois/j + asparte basal/bolus (n= 66) Groupe NPH 2 fois/j + asparte basal/bolus (n=64)	Incidence des épisodes hypoglycémiques totaux : RR p/NPH = 0,82 IC95% [0,73 ; 0,92] RR hypoglycémies nocturnes p/NPH = 0,50 IC95% [0,38 ; 0,65] Pas de différence sur l'incidence des hypoglycémies diurnes et majeures RR épisodes hypoglycémiques totaux p/glargine = 0,96 IC95% [0,68 ; 1,35] p NS	Pas de différence		Groupe détémir : 66,9% Groupe NPH : 60,0%

²² Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. Diabet Med 2007;24(6):635-42

²³ Kølendorf K, Ross GP, Pavlic-Renar I, Perriello G, Philotheou A, Jendle J, Gall MA, Heller SR. Insulin detemir lowers the risk of hypoglycaemia and provides more consistent plasma glucose levels compared with NPH insulin in Type 1 diabetes. Diabet Med 2006;23(7):729-35

		validée si RR<0,85) 32 semaines			Pas de différence sur la variation du taux d'HbA1c (critère secondaire de jugement)			
1595 ²⁴	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et NPH associées à l'insuline asparte N=495 patients adultes (331 dans le groupe détémir, 164 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4% 24 mois	35 ans IMC=24,7 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8,3%	Randomisation 2 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} = 278) Groupe NPH 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} =144)	A 24 mois, taux d'HbA1c = 7,28% dans le groupe détémir 7,56% dans le groupe NPH Delta HbA1c (détémir – NPH) =-0,27% IC 95% [-0,46 ; -0,08] Non infériorité établie % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : 22,2% dans groupe détémir 13,2% dans groupe NPH	Groupe détémir : +1,7 ± 0,26 kg Groupe NPH : +2,71 ± 0,37 kg Delta poids (détémir – NPH) = -0,99 kg IC95% [- 1,86; -0,13] p=0,024	RR hypoglycémies majeures p/NPH = 0,31 IC95% [0,16 ; 0,58] p <0,001 RR hypoglycémies nocturnes p/NPH = 0,54 IC95% [0,40 ; 0,71] p <0,001 RR hypoglycémies majeures nocturnes p/NPH = 0,27 IC95% [0,13 ; 0,57] p=0,001 Pas de différence sur les épisodes hypoglycémiques totaux	Groupe détémir : 80%, Groupe NPH : 82,3%
1689	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et NPH associées à l'insuline asparte N=347 patients âgés de 2 à 16 ans (177 dans le groupe détémir, 170 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité (seuil = 0,4%), test de supériorité prévu si non infériorité établie 12 mois	10 ans IMC=18 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8,15%	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} = 167) Groupe NPH 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} =159)	A 12 mois, taux d'HbA1c = 8,75% dans le groupe détémir 8,62% dans le groupe NPH Delta HbA1c (détémir – NPH) =-0,12% IC 95% [-0,12 ; 0,36] Non infériorité établie Supériorité non démontrée	Groupe détémir : +0,18 ± 0,04 kg Groupe NPH : +0,33 ± 0,04 kg Delta poids (détémir – NPH) = -0,15 kg IC95% [- 0,23; -0,07] p=0	RR hypoglycémies totales p/NPH = 0,76 IC95% [0,60 ; 0,97] p=0,028 RR hypoglycémies nocturnes p/NPH = 0,63 IC95% [0,47 ; 0,84] p=0,002	Groupe détémir : 74,6% Groupe NPH : 79,4%

²⁴ Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspartate at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. Diabet Med 2008;25(4):442-9

1379 ²⁵	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et NPH associées à l'insuline aspartate N=347 patients âgés de 6 à 17 ans (232 dans le groupe détémir, 115 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4%, test de supériorité prévu si non infériorité établie 26 semaines	12 ans IMC=19,2 kg/m² Taux d'HbA1c = 8,76%	Randomisation 2 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + aspartate basal/bolus (n_{pp}= 220) Groupe NPH 1 à 2 fois/j + aspartate basal/bolus (n_{pp}=106)	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 7,97% dans le groupe détémir 7,91% dans le groupe NPH Delta HbA1c (détémir – NPH) = -0,06% IC 95% [-0,15 ; 0,27] Non infériorité établie Supériorité non démontrée	Non évaluée	RR hypoglycémies nocturnes p/NPH = 0,74 IC95% [0,55 ; 0,99] p=0,041 Pas de différence en termes de survenue d'hypoglycémies totales ou majeures	Groupe détémir : 87,1% Groupe NPH : 90,4%
--------------------	--	--	--	--	---	-------------	---	--

²⁵ Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24 (1):27-34. Etude déjà examinée par la CT dans son avis du 26 septembre 2007 (examen des modifications du RCP relatifs au paragraphe posologie et mode d'administration notamment chez les enfants à partir de 6 ans).

ANNEXE 2 : études cliniques dans le diabète de type 2

Etudes		Résultats d'efficacité				Tolérance générale		
	Objectifs : évaluer l'efficacité et la tolérance chez des patients diabétiques de type 2	Méthodologie de l'essai, durée	Caractéristiques des patients inclus (valeurs moyennes)	Schémas d'administration	Critère principal de jugement : variation du taux d'HbA1c (%) Principal critère secondaire : % de patients atteignant un taux d'HbA1c <7 % quand analysé	Variation de poids	Patients ayant eu des hypoglycémies	Tolérance globale, % de patients avec un événement indésirable
1336 ²⁶	Comparer le contrôle glycémique entre les insulines détémir et NPH associées à l'insuline asparte N=505 patients (341 dans le groupe détémir, 164 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4% Test de supériorité prévu si non infériorité établie 26 semaines	60 ans IMC=30 kg/m² Taux d'HbA1c = 7,85%	Randomisation 2 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n_{pp}= 297) Groupe NPH 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n_{pp}=147)	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 7,65% dans le groupe détémir 7,51% dans le groupe NPH Delta HbA1c (détémir – NPH) =-0,14% IC 95% [-0,02 ; 0,30] Non infériorité établie Supériorité non démontrée	Groupe détémir : +0,4 kg Groupe NPH : +1,3 kg Delta poids (détémir – NPH) = -0,79 kg IC95% [-1,44; -0,14] p=0,014	Pas de différence	Groupe détémir : 62,5% Groupe NPH : 62,8%
4T ²⁷	Evaluer l'efficacité de la substitution des sulfamides hypoglycémiant par NOVOMIX, NOVORAPID ou LEVEMIR chez des patients en échec d'une bithérapie metformine + sulfamide N=708 patients (234 dans le groupe	Etude randomisée, ouverte Etude de non infériorité (seuil=0,4%) 3 ans	61,7 ans IMC=29,8 kg/m² Taux d'HbA1c = 8,5% Caractéristiques similaires dans les 3 groupes	Randomisation 1 :1 :1 Groupe LEVEMIR 1 fois/j (n= 234) Groupe NOVOMIX 2 fois/j (n= 235) Groupe NOVORAPID 3 fois/j (n= 239)	Non infériorité non établie entre LEVEMIR et les 2 autres insulines	Groupe LEVEMIR : +3,6 kg Groupe NOVOMIX : + 5,7 kg (p versus LEVEMIR = 0,0005) Groupe	Pas de différence entre les 3 groupes de traitement	Non évaluée

26 Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1):56-64

27 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009 29;361(18):1736-47

	LEVEMIR, 235 dans le groupe NOVOMIX et 239 dans le groupe NOVORAPID)					NOVORAPID : + 6,4 kg (p versus LEVEMIR <0,001)		
1431²⁸	Comparer le contrôle glycémique entre les insulines détémir et glargine associées à l'insuline asparte N=319 patients (214 dans le groupe détémir, 105 dans le groupe glargine)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4% test de supériorité prévu si non infériorité établie 12 mois	58 ans IMC=31,5 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8,7%	Randomisation 2 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} = 159) Groupe glargine 1 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} =78)	A 12 mois, taux d'HbA1c = 7,11% dans le groupe détémir 7,03% dans le groupe glargine Delta HbA1c (détémir – glargine) =0,08% IC 95% [- 0,15 ; 0,32] Non infériorité établie Supériorité non démontrée % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : pas de différence	Pas de différence	Pas de différence	Groupe détémir : 86,4% Groupe glargine : 83,8%
1530²⁹	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et NPH associées à des antidiabétiques oraux (ADO) N=475 patients (237 dans le groupe détémir, 238 dans le groupe NPH)	Etude randomisée, ouverte Etude de non infériorité, seuil = 0,4%, test de supériorité prévu si non infériorité établie 26 semaines	60,8 ans IMC=28,9 kg/m ² Taux d'HbA1c = 8,56%	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 2 fois/j + ADO (n _{pp} = 214) Groupe NPH 2 fois/j + ADO (n _{pp} =213)	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 6,60% dans le groupe détémir 6,46% dans le groupe NPH Delta HbA1c (détémir – NPH) =0,13% IC 95% [-0,00 ; 0,27] Non infériorité établie Supériorité non démontrée % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : pas de différence	Groupe détémir : +1,2 kg Groupe NPH : +2,8 kg Delta poids (détémir – NPH) = -1,58 kg IC95% [- 2,18; -0,98] p<0,001	RR hypoglycémies totales p/NPH = 0,53 IC95% [0,42 ; 0,68] p<0,001 RR hypoglycémies totales nocturnes p/NPH = 0,45 IC95% [0,32 ; 0,64] p<0,001	Groupe détémir : 50,2% Groupe NPH : 47,9%

28 Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspartate in patients with type 2 diabetes. Clin Ther 2008;30(11):1976-87

29 Davies MJ, Dereziński T, Pedersen CB, Clauson P. Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. Diabetes Technol Ther 2008;10(4):273-7

1373 ³⁰	Comparer le contrôle glycémique et le risque hypoglycémique entre les insulines détémir et glargine associées à des ADO N=582 patients (291 dans chaque groupe)	Etude randomisée, ouverte Etude de non infériorité, seuil = 0,4%, test de supériorité prévu si non infériorité établie 1 an	58,9 ans IMC=30,6 kg/m² Taux d'HbA1c = 8,63%	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + ADO (n_{pp}= 211) Groupe glargine 1 fois/j + ADO (n_{pp}=232)	A 1 an, taux d'HbA1c = 7,10% dans le groupe détémir 7,06% dans le groupe glargine Delta HbA1c (détémir – glargine) =0,04% IC 95% [-0,13 ; 0,21] Non infériorité établie Supériorité non démontrée % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : pas de différence	Groupe détémir : +3,0 kg Groupe glargine : +3,93 kg Delta poids (détémir – glargine) = -0,91 kg IC95% [-1,62; -0,20] p=0,012	Pas de différence	Groupe détémir : 78,4% Groupe glargine : 80,4%
1558 ³¹	Comparer le contrôle glycémique entre les insulines détémir et biphasique asparte 30 associées à l'insuline asparte N=715 patients (537 dans le groupe détémir, 178 dans le groupe biphasique)	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité, seuil = 0,4%, test de supériorité prévu si non infériorité établie 26 semaines	60,6 ans IMC=30,9 kg/m² Taux d'HbA1c = 8,49%	Randomisation 3 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte (n_{pp}=488) Groupe insuline biphasique 2 fois/j + asparte (n_{pp}=158)	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 6,93% dans le groupe détémir 7,10% dans le groupe insuline biphasique Delta HbA1c (détémir – insuline biphasique) =-0,17% IC 95% [-0,34 ; -0,01] Non infériorité établie Supériorité démontrée % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : 60,4% dans le groupe détémir, 49,7% dans le groupe insuline biphasique	Pas de différence	Pas de différence	Groupe détémir : 57,2% Groupe insuline biphasique : 59,0%
2175	Comparer le contrôle glycémique entre les insulines détémir et glargine associées à l'insuline asparte N=385 patients (254 dans le groupe détémir,	Etude randomisée, ouverte, selon un schéma basal/bolus Etude de non infériorité,	55,8 ans IMC=32,7 kg/m² Taux d'HbA1c = 8,42%	Randomisation 2 :1 Groupe détémir 1 à 2 fois/j + asparte basal/bolus (n_{pp}= 208) Groupe glargine	A 26 semaines, taux d'HbA1c = 7,07% dans le groupe détémir 6,87% dans le groupe glargine Delta HbA1c (détémir – glargine) =0,196% IC 95% [0,003 ; 0,390]	Groupe détémir : +1,3 kg Groupe glargine : +2,6 kg Delta poids (détémir –	Pas de différence	Groupe détémir : 66,0% Groupe glargine : 71,0%

³⁰ Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51(3):408-16

³¹ Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B; PREFER Study Group. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2009;11(1):45-52

	131 dans le groupe glargine)	seuil = 0,4% test de supériorité prévu si non infériorité établie 26 semaines		1 fois/j + asparte basal/bolus (n _{pp} =109)	Non infériorité établie Supériorité non démontrée % de patients répondeurs (taux d'HbA1c<7%) : 38,6% dans le groupe détémir, 53,9% dans le groupe glargine	glargine) = -1,37 kg IC95% [-2,19; -0,56] p=0,001		
1768 ³²	Comparer l'efficacité et la tolérance entre les insulines détémir et glargine associées à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine avec ou sans un autre antidiabétique oral (ADO) et naïfs de tout traitement par insuline. N=453 patients (226 dans le groupe détémir, 227 dans le groupe glargine)	Etude randomisée, ouverte Etude de non infériorité, seuil = 0,4% 26 semaines	57,3 ans Patients obèses Taux d'HbA1c = 7,91% 27% sous monothérapie par metformine 66% sous bithérapie metformine + ADO	Randomisation 1 :1 Groupe détémir 1 fois/j titration forcée + metformine Groupe glargine 1 fois/j titration forcée + metformine	Non infériorité non établie	Groupe détémir : -0,49 kg Groupe glargine : +1kg Différence non évaluée	46% des patients sous détémir, 54% sous glargine Hypoglycémies nocturnes chez 26% des patients sous détémir, 20% sous glargine	Groupe détémir : 64,2% Groupe glargine : 61,7%

³² L. Meneghini, J. Kesavade, M. Demissie, A. Nazeri & P. Hollander. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013 ; 15 :729-36

ANNEXE 3

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION SUR LES RESULTATS DEFINITIFS DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION sur LEVEMIR [Etude PREDICTIVE]
--

PROTOCOLE : Etude Prédictive (France) : étude épidémiologique chez les patients traités en France par LEVEMIR
VERSION : Rapport définitif reçu en mai 2010 (complément en décembre 2010)
SPECIALITE : LEVEMIR
LABORATOIRE : Novo Nordisk Pharmaceutique SAS
DATE AVIS du groupe ISP: 12/01/2011

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

Etude demandée par la Commission de la Transparence dans son avis du 30/03/05 dont le libellé de la demande est le suivant :

« La Commission de la Transparence demande que la firme mette en place une étude multicentrique, nationale, de type observatoire de prescription sur 1500 patients, couplée à un suivi de cohorte d'une durée d'un an.

Cette étude permettrait de décrire le niveau du contrôle glycémique des patients traités par LEVEMIR, l'incidence des hypoglycémies et l'évolution du poids pendant la durée du suivi.

Les objectifs secondaires seraient de décrire :

- la relation entre le niveau de contrôle glycémique et le taux d'hypoglycémie,
- les caractéristiques des sujets traités par LEVEMIR et les motifs d'initiation de LEVEMIR,
- la stratégie de prise en charge du diabète avant et depuis la mise sous LEVEMIR. »

La Commission avait considéré que LEVEMIR partageait l'Amélioration du Service Médical Rendu de Lantus (ASMR III) versus insuline NPH. :

- LEVEMIR, comme Lantus, entraînait moins d'hypoglycémies nocturnes que la NPH,
- La variation moyenne de poids avait été plus faible, dans les études cliniques, chez les patients sous LEVEMIR que chez les patients sous NPH,

Il est paru utile de vérifier le bénéfice de LEVEMIR en pratique réelle d'une part, sur l'équilibre glycémique (HbA1c) et, de façon concomitante, la réduction du nombre des hypoglycémies.

Le protocole de cette étude a été validé le 30/05/2006 par le groupe Intérêt de Santé Publique (ISP).

2. Commentaires méthodologiques

Il s'agit d'une étude multicentrique, nationale, s'inscrivant dans le cadre d'une étude internationale observationnelle de cohorte de patients diabétiques de type 1 et 2 traités par LEVEMIR (en initiation)

L'objectif principal, identique à celui de l'étude internationale, était d'évaluer la tolérance de LEVEMIR en conditions réelle d'utilisation à 3, 6 et 12 mois.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le niveau de contrôle glycémique à 3, 6 et 12 mois, de décrire l'évolution du poids des patients traités par LEVEMIR à 3, 6, 12 mois, les caractéristiques des sujets traités par LEVEMIR et les motifs d'initiation de LEVEMIR ainsi que la stratégie de prise en charge du diabète avant et depuis la mise sous LEVEMIR à 3 mois, 6 et 12 mois.

Le protocole prévoyait en France :

- une acceptation de participation de 769 médecins, en ville ou à l'hôpital: 609 endocrinologues/diabétologues (recrutés de façon consécutive sur les 1600 exerçant en France (Drees) et ayant tous été contactés) et 160 médecins généralistes (recrutés parmi les 650 médecins généralistes, prescripteurs et initiateurs d'insuline (fichier ICOMED) ayant tous été contactés)
- une inclusion de 2400 patients pour obtenir environ 1800 patients suivis à un an.

Or, seuls 506 médecins ont été actifs (ont inclus au moins 1 patient): 475 endocrinologues/diabétologues + 31 médecins généralistes (6%). Et seulement 1788 patients ont pu être inclus (de façon consécutive). Le recueil d'information s'est déroulé entre septembre 2005 et août 2007.

Deux populations d'analyse ont été constituées :

- *Population FAS (population éligible, constituée des patients répondants aux critères d'inclusion/exclusion et entrés dans l'étude) de 1 786 patients*
- *Population EAS (population « d'efficacité » : population sur laquelle l'analyse de l'efficacité a été possible) de 1 421 patients disposant d'une visite à 3 mois, 6 mois ou 1 an et d'au moins une mesure concernant la glycémie à jeun, l'HbA1c la plus récente, le poids ou un épisode d'hypoglycémie à l'inclusion et à une visite post-inclusion (3 mois, 6 mois ou 1 an) et suivis pendant au moins 34 semaines et au plus 70 semaines.*

Il est important de souligner que seuls 1017 patients étaient encore suivis à 1 an et que le nombre (769) de patients perdus de vue ou ayant arrêté le traitement par LEVEMIR est important (43%). Or, la description de ces 769 patients, [perdus de vue ou arrêts de traitement par LEVEMIR, nombre et délais de survenue des arrêts (pourcentages et courbe de survie..) et leur motif] n'était pas présentée de façon synthétique ce qui rend l'analyse difficile. Il est simplement précisé que le niveau de l'HbA1c était disponible à l'inclusion et à un an pour 921 patients seulement. A la lecture des tableaux de résultats, il semble que sur les 1017 patients, 990 seraient encore sous LEVEMIR à un an.

De plus, aucune comparaison des caractéristiques des patients ayant terminé le suivi de un an à celles des patients perdus de vue et des sujets ayant arrêté le traitement n'a été fournie.

Enfin, la représentativité des médecins et des patients inclus est peu argumentée. En médecine générale, la non représentativité des médecins est certaine (effectif trop restreint).

3. Principaux résultats

3.1. Description des patients traités à l'inclusion

Sur les 1 786 patients de la population éligible (FAS) sur laquelle a porté l'analyse,

- 118 (6,6%) avaient été recrutés par un médecin généraliste et 1668 (93,4%) par un endocrinologue / diabétologue.

- Près des deux tiers avaient un diabète de type 2 (n=1129) et 36% un diabète de type 1 (n=643) ; le type de diabète était inconnu pour 14 patients. Cette répartition ne différait pas selon la spécialité du prescripteur (MG ou endocrinologie/diabétologie)

- L'âge moyen des patients était de 56,9 ans : 62,6 ans en cas de diabète de type 2 et 47,1 ans en cas de diabète de type 1. Il différait selon la spécialité du prescripteur : 64 ans en MG versus 56,4 ans en endocrinologie/diabétologie (notamment en cas de DT1, respectivement 61,9 ans et 46,2 ans).

- Les deux sexes étaient également représentés: féminin pour 48,7% patients ayant DT2 et pour 52,3% des patients ayant un DT1. Cette répartition ne différait pas selon la spécialité du prescripteur (MG ou endocrinologie/diabétologie)

- Leur indice de masse corporelle (IMC) était de 28,2 kg/m² en moyenne. Il était moins élevé en cas de DT1 avec 24,7±4.0 kg/m² versus 30,2±5,8 kg/m² en cas de DT2. Parmi les patients ayant un DT2, il était plus élevé (31,0±5.9kg/m²) chez les sujets de moins de 65 ans que chez les sujets de 65 ans et plus (29,3±5,5kg/m²). Il différait peu selon la spécialité du prescripteur.

- L'ancienneté du diabète, en moyenne de 15,4 ans, était moindre en cas de DT2 (12±14,6 ans) qu'en cas de DT1 (17,0±12,0 ans). Elle était plus courte d'environ 3 ans si le prescripteur était un médecin généraliste.

- A l'initiation du traitement par LEVEMIR, la moyenne de la glycémie à jeun était de 9,7 +/- 3,2 mmol/l [9,4 ± 3,4 mmol/l chez les patients DT1 et 9,8 ± 3,1 mmol/l chez les patients DT2]. Parmi les patients DT2, elle était de 10,1 ± 3,2 mmol/l pour les moins de 65 ans vs 9,4 ± 3,0 mmol/l pour les 65 ans et plus. Elle ne différait pas selon la spécialité du prescripteur.

- A l'initiation du traitement par LEVEMIR, la moyenne de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) était de 8,7 % +/- 1,5%. Elle était légèrement moins élevée chez les patients DT1 (8,5% ± 1,6%) que chez les patients DT2 (8,8% ± 1,5%) avec en cas de DT2 des résultats peu différents en fonction de l'âge (8,9% ± 1.6% chez les <65 ans et 8,6% ± 1.4 chez les 65 ans et plus). Seuls 10,9% et 7,1% des patients respectivement en cas de DT1 et DT2, avaient une HbA1c < 7%. La répartition des patients selon le niveau d'HbA1c n'était pas présentée.

L'HbA1c moyenne à l'inclusion ne différait pas selon la spécialité du prescripteur (8,89% en MG et 8,59% en endocrinologie/diabétologie).

Les caractéristiques de la population d' « efficacité » (EAS) dont l'effectif est de 1421 patients [496 patients DT1 et 913 patients DT2], ne différaient pas significativement cliniquement de celles de la population éligible (FAS) présentées ci-dessous.

Tableau : Caractéristiques de la population FAS et comparaison avec la population EAS 34-70 dans l'étude PREDICTIVE

	Population FAS			Population d'efficacité		
	FAS totale	FAS T1	FAS T2	EAS 34-70 (efficacité) totale	EAS T1	EAS T2
Effectifs	1786	643	1129	N=1421	N=496	N=913
Age moyen (ans)	56,9±15,45	47,1±16,1	62,6±11,9	57,5±15,08	47,7±15,76	62,8±11,66
Sexe masculin (%)	50,1	47,7	51,3	49,9	48,0	50,8
IMC moyen (kg/m ²)	28,2±5,9	24,7±4,0	30,2±5,8	28,29±5,96	24,67±4,13	30,25±5,87
Glycémie à jeun (mmol/L)	9,7±3,2	9,4±3,4	9,8±3,1	9,65±3,26	9,42±3,46	9,78±3,13
HbA1c moyen (%)	8,7±1,5	8,5±1,6	8,8±1,5	8,65±1,54	8,46±1,60	8,75±1,49
Motif d'initiation principal du Levemir	Amélioration du contrôle glycémique (84,6% des patients)	Amélioration du contrôle glycémique (78,2% des patients)	Amélioration du contrôle glycémique (88,8% des patients)	Amélioration du contrôle glycémique (85,1% des patients)	Amélioration du contrôle glycémique (78,6% des patients)	Amélioration du contrôle glycémique (89,2% des patients)

T1 : diabète de type 1 T2 : diabète de type 2

3.2. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

Il convient de signaler que les résultats de l'analyse des modifications de stratégie doivent être interprétés avec prudence étant donné que le nombre de données manquantes était non négligeable à un an [elles concernaient 760 patients (43% de la population éligible) : perdus de vue ou arrêts de traitement par LEVEMIR]

La stratégie de prise en charge du diabète était différente selon le type de diabète. L'instauration du LEVEMIR a modifié de façon importante le traitement anti-diabétique antérieur :

→ Sur l'ensemble de la population éligible (FAS), avant l'instauration du traitement par LEVEMIR, un quart de la population était traitée par insuline selon un schéma basal/bolus (7% en MG seulement), 31,6% par ADO associé à l'insuline [22% en MG, 32% en endocrinologie/diabétologie (SP)], 22% par ADO seuls [46% en MG, 20% en SP], 14% par Prémix et 4% par insuline basale seule (11% en MG). Seuls 2,4% des patients n'avaient pas de traitement.

L'initiation de LEVEMIR s'est accompagnée à un an [et ce dès la 12^{ème} semaine, la stratégie restant assez similaire par la suite] d'une augmentation du schéma basal/bolus à 36,7% et du schéma ADO-insuline à 51,8% ; le traitement par Premix étant en baisse (2,9%). L'association ADO+insuline représentant 63% des prescriptions par le MG et 50% en endocrinologie/diabétologie [insuline basale seule : 28% en MG, 6% en SP ; insuline basal/bolus : 8% en MG, 38% en SP]. Tous les patients recevaient un traitement.

– Pour les patients DT1, avant l'instauration du traitement par LEVEMIR : plus de la moitié d'entre eux (52,7%) étaient traités par insuline en basal/bolus, 22,4% par Premix, 10,4% par l'association ADO-insuline, 5,1% par insuline basale seule et 3,3% par ADO seuls. Seuls 3,3% des patients n'étaient pas traités. L'initiation de LEVEMIR s'est accompagnée d'une augmentation du schéma basal/bolus à 71,8%, d'une diminution de la prise de Premix à 5,5% ; l'association ADO-insuline représentant 17,8% des traitements et l'insuline basale seule, 7%. Tous les patients recevaient un traitement.

– Pour les patients DT2, avant l'instauration du traitement par LEVEMIR, 43,9% étaient traités par une association insuline+ADO, 32,7% par ADO seul, 8,9% par Premix et 7,8% par un schéma basal/bolus. Seuls 2,4% des patients n'avaient pas de traitement.

Il est noté une différence en fonction de l'âge: les patients DT2 traités par ADO seuls représentaient 28,3% des sujets de plus de 65 ans et 36,2% de patients de moins de 65 ans.

L'instauration du traitement par LEVEMIR s'est accompagnée d'une augmentation du schéma ADO+insuline à 72%, du schéma basal/bolus à 16,5% et d'une diminution de la prise de Premix à

1,5%; le traitement par insuline basal seule représentait 8% des cas. Seuls 1,2% des patients ne recevaient aucun traitement.

Les données selon la spécialité du prescripteur pour les sous-groupes DT1 et DT2 ne sont pas présentées.

→ Tout diabète confondu, le nombre d'injections d'insuline avant l'instauration du LEVEMIR était globalement (en incluant les injections d'insuline basale, d'insuline rapide et de Premix) de 1 injection/j pour près d'1/4 de la population éligible. Un tiers des patients recevaient 4 injections par jour et 21%, 16%, 8,6% des patients recevaient respectivement 2, 3, 5 injections par jour.

Après l'initiation du LEVEMIR, 37% des patients recevaient une seule injection/jour d'insuline. 29% et 15%, 14% et 15% des patients en recevaient respectivement 3, 4, 2 et 5 par jour. A un an, le rythme des injections le plus fréquent était toujours « une seule injection/j d'insuline » mais il ne concernait plus que 29% des patients. 6% des patients avaient 3 injections/j alors qu'une augmentation à 23% du pourcentage de patients avec 5 injections/j était observée.

LEVEMIR a été instauré en une injection/j dans 70% des cas et en 2 injections/j dans 29% des cas. A un an, ces pourcentages sont respectivement de 59% et 40%.

- pour les patients DT1 : Le nombre d'injections d'insuline avant l'instauration du LEVEMIR globalement (en incluant les injections d'insuline basale, d'insuline rapide et de Premix) le plus fréquent était « 4 injections/j » pour la moitié de la population éligible. 19%, 15%, 13% et 3% des patients recevaient respectivement 3, 5, 2 et 1 injections par jour ;

Après l'initiation du LEVEMIR, les rythmes d'administration restaient sensiblement les mêmes, avec une discrète augmentation du nombre de patients avec 5 injections/j (28%) et une diminution des patients avec 3 injections/j (5%). Il faut noter qu'à un an, le schéma à 5 injections était devenu le plus fréquent (42%) et le rythme à 4 injections représentait 36% des cas alors que les rythmes à 1,2,3 injections par jour représentaient chacun environ 7% des cas.

LEVEMIR a été instauré en une injection/jour dans 60% des cas et en 2 injections/j dans 39% des cas. A un an, ces pourcentages sont respectivement de 47% et 52%.

- pour les patients DT2 : Le nombre d'injections d'insuline avant l'instauration du LEVEMIR globalement (en incluant les injections d'insuline basale, d'insuline rapide et de Premix) le plus fréquent était de 1 injection/j pour 39% de la population éligible. 28%, 14%, 16% des patients recevaient respectivement 2, 3, 4 injections par jour ;

Après l'initiation du LEVEMIR, le nombre de patients avec une injection par jour augmentait à 54% ; les pourcentages pour 2 et 3 injections diminuaient (18% et 4%). Il faut noter qu'à un an, le schéma à 1 injection/j était toujours le plus fréquent (41,8%) et le rythme à 2 injections/j représentait 23% des cas alors que les rythmes à 3, 4, 5 injections par jour représentaient respectivement 5%, 18,5% et 11,4% des cas.

LEVEMIR a été instauré en une injection/jour dans 76% des cas et en 2 injections/j dans 24% des cas. A un an, ces pourcentages sont respectivement de 67% et 33%.

Doses de LEVEMIR :

La dose de LEVEMIR est en légère augmentation entre la mise sous LEVEMIR et un an de 0,12 +/- 0,20 UI/kg [de 0,33 +/- 0,19 UI/kg à 0,45 +/- 0,26 UI/kg à un an]. Cette augmentation est assez similaire selon la spécialité du médecin. Selon le type de diabète, cette augmentation est de 0,07UI/kg (0,35 à 0,42 UI/kg) en cas de DT1 et de 0,15 UI/kg (0,32 à 0,47 UI/kg) en cas de DT2.

→ Les principaux motifs d'initiation du traitement par LEVEMIR étaient :

- l'amélioration du contrôle glycémique pour 78% des patients DT1 et 89% des patients DT2.
- la réduction du risque glycémique pour 59% des patients DT1 et 31% des patients DT2.
- L'amélioration du contrôle pondéral pour 54% des patients DT1 et 20% des patients DT2.
- L'insatisfaction du patient pour 13% des patients DT1 et 27,5% des patients DT2.

3.3. Description du contrôle glycémique, de l'évolution du poids et de la fréquence d'hypoglycémies sévères

→ Contrôle glycémique :

L'évaluation du contrôle glycémique a porté sur deux critères, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun. Seuls les résultats sur l'HbA1c seront présentés ici.

Il a été constaté une baisse des valeurs de l'HbA1c entre l'inclusion et un an. Cette baisse est assez similaire quelque soit le type de diabète et l'âge des patients. Il convient de signaler que ces différences ont été calculées pour les patients ayant une valeur de l'HbA1c à l'inclusion et à un an, soit seulement 921 patients (65% de la population EAS ; 52% de la population éligible). Pour 44 patients l'HbA1c à l'inclusion n'était pas précisée.

- Baisse des valeurs de l'HbA1c entre l'inclusion et un an :

- Pour les patients DT1, la moyenne de l'HbA1c est passée de 8,46% +/- 1,5% à 7,83% +/- 1,22%, soit une baisse de -0,63% [IC 95% : -0,8 ; -0,46] ; $p < 0,001$

- Pour les patients DT2, la moyenne de l'HbA1c est passée de 8,69% +/- 1,48% à 7,88% +/- 1,22%, soit une baisse de -0,82% [IC 95% : -0,94 ; -0,69] ; $p < 0,001$

- Tout diabète confondu, l'HbA1c a baissé de -0,75% (de 8,61% à 7,86%)

Il est rappelé que l'HbA1c à l'inclusion différait peu selon le type de diabète et selon l'âge

Cette baisse était plus marquée en MG qu'en endocrinologie/diabétologie [MG: -1,36%; SP: -0,71%, différence significative] ; les données par spécialité du prescripteur selon le type de diabète n'ont pas été présentées.

- Variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7% entre inclusion et un an:

- Parmi les DT1, le pourcentage de patients ayant une HbA1c inférieure à 7% est passé de 10,3% à l'inclusion à 23% à un an (soit une hausse de 223%)

- Parmi les DT2, ce pourcentage de patients ayant une HbA1c inférieure à 7% est passé de 6,9% à l'inclusion à 20,7% à un an (soit une hausse de 300%). Cette hausse était selon l'âge de 371% [de 6,2% à 23%] chez les patients de moins de 65 ans et de 234% [de 7,7% à 18%] chez les patients de 65 ans ou plus.

- Tout diabète confondu, le pourcentage est passé de 8,1% à l'inclusion à 21,5% à un an soit une hausse de 265%. Ce pourcentage est passé de 9% à 30% en MG et de 8% à 21% en endocrinologie/diabétologie ; les données par spécialité du prescripteur selon le type de diabète n'ont pas été présentées.

→ Poids :

Le poids est resté stable entre l'inclusion et un an [-0,08kg en cas de DT1 et +0,08kg en cas de DT2], ce qui est un résultat intéressant à considérer quand, dans le même temps, l'HbA1c a été significativement améliorée. Il est à noter une baisse de poids plus importante en MG (-1,6kg)

→ Hypoglycémies sévères :

Concernant les épisodes d'hypoglycémie reportée comme sévère :

Il est à noter que le nombre et la fréquence de tous les épisodes d'hypoglycémie sévères survenus lors du suivi n'est pas présentés dans les rapports fournis. Seuls ont été relevés les épisodes survenant dans les 4 semaines précédant chaque visite (d'inclusion puis de suivi).

- Fréquence des patients avec hypoglycémie sévère :

Dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion, 6,8% des patients avaient présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère : 13,3% des patients DT1 versus 3,1% des patients DT2. Elles étaient majoritairement à prédominance diurne (5,1%).

Ce pourcentage de patients ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère dans les 4 semaines précédant la visite a diminué de 6,8% à 1,3% à 1 an (cette baisse a eu lieu dès la 12ème semaine de suivi : 1,9% à S12). Ce pourcentage a baissé de 13,3% à 2,2% à un an parmi les patients DT1 et de 3,1% à 0,8% à un an parmi les patients DT2. Ce pourcentage, tout diabète confondu, a baissé de 9% à 0% en MG et de 7% à 1% en endocrinologie/diabétologie.

Selon l'âge, en cas de DT2, cette baisse était de 67,9% [de 2,8% à 0,9%] chez les patients de moins de 65 ans et de 80% [de 3,5% à 0,7%] chez les patients de 65 ans ou plus.

- Nombre moyen d'épisodes hypoglycémiques sévères au total (diurnes et nocturnes) par patient et par mois : il était de 0,25 à l'inclusion et a diminué ensuite d'environ 88% pour atteindre à un an, 0,03 épisode/patient/mois [baisse de 0,22 épisode/patient/mois, soit de 2,22 épisode/patient/an : de 3,25 à 0,39 épisode/patient/année]. Cette baisse était de 90,4% en cas de DT1 et 78,4% en cas de DT2.

La baisse selon la spécialité du prescripteur était de : -0,35 (0,35 à 0) en MG et -0,21 (0,25 à 0,03) en SP. Selon l'âge, en cas de DT2, cette baisse était 79,6% chez les patients de moins de 65 ans et de 80,4% chez les patients de 65 ans ou plus.

- En nombre d'épisodes d'hypoglycémie sévère, cette évolution correspond à : 322 épisodes à l'inclusion (pour 120 patients) ; 31 à un an (13 patients) et 52 à 3 mois (27 patients).

Il est rappelé que le nombre et la fréquence de tous les épisodes d'hypoglycémie sévères survenus lors du suivi ne sont pas présentés dans les rapports fournis.

➔Hypoglycémies (sévères ou mineures) :

41,6% des patients avaient présenté au moins un épisode d'hypoglycémie dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion: 72% des patients DT1 versus 24% des patients DT2. Ce pourcentage a diminué à 24% à 1 an (soit une baisse de 42% des cas): à 43,4% en cas de DT1 et à 13,4% en cas de DT2.

Ces épisodes étaient diurnes dans 3/4 des cas.

Tout diabète confondu, cette baisse a été plus importante en MG (de 30% à 3%) qu'en endocrinologie/diabétologie (de 42% à 26%)

➔ Relation entre le niveau de contrôle glycémique et la survenue des épisodes d'hypoglycémie :
L'analyse de cette relation montre que :

- La proportion de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (dans les 4 semaines précédant la visite à un an) n'est pas plus importante en cas d'atteinte de l'objectif thérapeutique en termes d'HbA1c à un an: $HbA1c \leq 7\%$. La fréquence de ces patients avec au moins une hypoglycémie étant ainsi de 25,4% en cas d'atteinte de cet objectif (vs 24,8% pour l'ensemble des 920 patients pour lesquels ces données étaient disponibles). Elle est en revanche moindre si l' $HbA1c \geq 8,5\%$: 17,9%.
- Le pourcentage de patients ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie (dans les 4 semaines précédant la visite à un an) n'est pas plus élevé en cas de variation de l'HbA1c $\geq 1,4\%$ (en valeur absolue) entre l'inclusion et un an: 21,1% (vs 24,8% pour l'ensemble des 920 patients pour lesquels ces données étaient disponibles)
- L'analyse de ces deux variables pour les patients atteints de DT1 puis pour les patients atteints de DT2 conduit à des résultats et conclusions assez proches de ceux de l'analyse globale (tout type de diabète confondu).
 - Pour les patients DT1 : En cas d' $HbA1c \leq 8,5\%$ à un an, environ 1 patient sur 2 a rapporté au moins un épisode hypoglycémique. Ils étaient 46,9% en cas d'atteinte de l'objectif thérapeutique ($HbA1c \leq 7\%$) et seulement 35% en cas d' $HbA1c \geq 8,5\%$. Selon la variation de l'HbA1c entre inclusion et un an : la proportion de patients ayant rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie, qui globalement est de l'ordre de 45,9%, est légèrement plus faible (42,1%) en cas de variation de l'HbA1c $\geq 1,4\%$ (en valeur absolue)
 - Pour les patients DT2 : En cas d' $HbA1c \leq 8,5\%$, environ 15% des patients ont rapporté au moins un épisode hypoglycémique. Ils étaient un peu moins nombreux

(13,6%) en cas d'atteinte de l'objectif thérapeutique ($HbA1c \leq 7\%$) et seulement 10,4% en cas d' $HbA1c \geq 8,5\%$.

Selon la variation de l' $HbA1c$ entre inclusion et un an : la proportion de patients ayant rapporté au moins un épisode d'hypoglycémie, qui globalement est de l'ordre de 14%, est encore de 14% en cas de variation de l' $HbA1c \geq 1,4\%$ (en valeur absolue).

- les conclusions sur ces deux variables ne diffèrent pas non plus selon l'âge (sous-groupes de patients de plus ou moins de 65 ans, atteints de DT1 ou DT2)
- il convient de signaler que la comparaison entre la survenue d'un épisode d'hypoglycémie avant la mise sous LEVEMIR et la survenue d'un épisode à un an (dans le mois précédant) n'est pas présentée.

Il est difficile, au vu de ces résultats de conclure à l'existence ni à l'inexistence d'une relation entre le niveau de contrôle glycémique et la survenue des épisodes d'hypoglycémie. En effet, si sur l'analyse qui est présentée, l'existence de cette relation n'est pas démontrée (aucune relation observée significative, entre la fréquence des hypoglycémies et le niveau du contrôle glycémique à un an, ni entre la fréquence des hypoglycémies et l'amélioration de la glycémie entre inclusion et un an), il est possible qu'une analyse plus complète sur différents sous-groupes ayant des effectifs plus importants puisse la mettre en évidence. Cette relation ne peut donc être exclue en l'état.

3.4. Décès et autres événements indésirables que les hypoglycémies

- 8 décès sont survenus lors de l'étude dont 5 ayant été rapportés comme événements indésirables graves ; un seul ayant été considéré comme lié au produit (coma hypoglycémique chez un patiente DT1 de 73 ans).
- Parmi les autres événements indésirables graves en dehors des hypoglycémies sévères, on notera :
 - . qu'un des patients décédé présentait un hépatocarcinome
 - . l'existence d'un cas de tumeur hépatique non réséquable, d'un cas de pancréatite, d'un cas de splénomégalie

4. Conclusion

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où sa méthodologie est critiquable.

La représentativité des médecins et des patients inclus est peu argumentée. En médecine générale, la non représentativité des médecins est certaine (effectif trop restreint).

De plus, Il est important de souligner que seuls 1017 patients étaient encore suivis à 1 an et que le nombre (769) de patients perdus de vue ou ayant arrêté le traitement par LEVEMIR est important (43%). Or, la description de ces 769 patients, [perdus de vue ou arrêts de traitement par LEVEMIR nombre et délais de survenue des arrêts (pourcentages et courbe de survie..) et leur motif] n'était pas présentée de façon synthétique ce qui rend l'analyse difficile. Il est simplement précisé que le niveau de l' $HbA1c$ était disponible à l'inclusion et à un an pour 921 patients seulement.

A la lecture des tableaux de résultats, il semble que sur les 1017 patients, 990 seraient encore sous LEVEMIR à un an.

Enfin, aucune comparaison des caractéristiques des patients ayant terminé le suivi de un an à celles des patients perdus de vue ni à celles des sujets ayant arrêté le traitement n'a été fournie.

Les résultats de cette étude observationnelle apportent des éléments de réponse aux questions de la commission :

→ Les conditions d'utilisation de LEVEMIR ont été globalement respectées : cette spécialité a été instaurée en une injection/jour dans 70% des cas et en 2 injections/j dans 29% des cas. A un an, ces pourcentages ont été respectivement de 59% et 40%.

→ L'équilibre glycémique s'est amélioré suite à l'instauration du traitement par LEVEMIR, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères (globalement, tous niveaux de contrôle confondus).

- Il a été constaté une baisse des valeurs de l'HbA1c entre l'inclusion et un an. Cette baisse est assez similaire quelque soit le type de diabète et l'âge des patients :

- Pour les patients DT1, la moyenne de l'HbA1c est passée de 8,46% +/- 1,5% à 7,83% +/- 1,22%, soit une baisse de -0,63% [IC 95% : -0,8 . -0,46 ; p<0,001]

- Pour les patients DT2, la moyenne de l'HbA1c est passée de 8,69% +/- 1,48% à 7,88% +/- 1,22%, soit une baisse de -0,82% [IC 95% : -0,94 . -0,69 ; p<0,001].

- La variation du pourcentage de patients avec HbA1c < 7% entre inclusion et un an a été significative :

Parmi les DT1, le pourcentage de patients ayant une HbA1c inférieure à 7% est passé de 10,3% à l'inclusion à 23% à un an (soit une hausse de 223%)

Parmi les DT2, ce pourcentage est passé de 6,9% à l'inclusion à 20,7% à un an (soit une hausse de 300%).

- Les épisodes d'hypoglycémie reportée comme sévère:

Il est rappelé que le nombre et la fréquence de tous les épisodes d'hypoglycémie sévère survenus lors du suivi ne sont pas présentés dans les rapports fournis. Seuls ont été relevés les épisodes survenant dans les 4 semaines précédant chaque visite (d'inclusion puis de suivi).

Dans les 4 semaines précédant la visite d'inclusion, 6,8% des patients avaient présenté au moins un épisode d'hypoglycémie sévère: 13,3% des patients DT1 versus 3,1% des patients DT2.

Ce pourcentage de patients ayant présenté au moins une hypoglycémie sévère dans les 4 semaines précédant la visite a baissé de 13,3% à 2,2% à un an parmi les patients DT1 et de 3,1% à 0,8% à un an parmi les patients DT2.

- Enfin, les résultats de l'étude Prédictive présentés ne permettent de conclure à l'existence ni à l'inexistence d'une relation entre le niveau de contrôle glycémique et la survenue des épisodes d'hypoglycémique. Cette relation ne peut être exclue au vu des données présentées.

→ Le poids est resté stable entre l'inclusion et la fin de suivi (un an)

Ainsi, ces résultats, à un an de suivi, corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques en termes d'efficacité et de tolérance : suite à l'instauration de LEVEMIR, le contrôle glycémique s'est amélioré (HbA1c significativement améliorée y compris après un an de traitement), avec une stabilité du poids et une diminution significative des épisodes d'hypoglycémie sévère. On remarquera que 75% des sujets étaient déjà insulino-traités avant l'étude ; ainsi, pour ces patients l'effet de LEVEMIR, peut être considéré comme additionnel.

De plus, cette diminution des épisodes d'hypoglycémie (incluant les hypoglycémies sévères) est aussi observée chez les sujets âgés.

Il importe toutefois, dans la mesure où la méthodologie de l'étude est critiquable, d'insister sur le fait que ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre indicatif et que leur interprétation doit rester prudente.

ANNEXE 4 : étude de la CNAMTS

L'étude de la CNAMTS est une cohorte rétrospective de patients ayant démarré un traitement par insuline lente ou intermédiaire en 2007, 2008 ou 2009 et a comparé les sujets exposés à l'insuline glargine, l'insuline détémir et l'insuline humaine lente ou intermédiaire, à l'ensemble, dans chaque cas, des sujets traités par les autres insulines.

Les critères d'étude principaux étaient la survenue d'un cancer toutes localisations et d'un cancer du sein. Les critères secondaires étaient la survenue d'un cancer de la prostate, colorectal, du foie, du rein, de la vessie, du poumon et ORL.

Les sujets étaient inclus si ils étaient affiliés au régime général de l'assurance maladie (hors SLM), et si, au cours de l'année calendaire précédant l'instauration, ils n'avaient eu aucune délivrance d'insuline (quelle qu'elle soit) et au moins 3 délivrances d'ADO. Ils devaient être âgés de 40 à 79 ans à l'inclusion.

L'entrée dans l'étude était la première date à partir de laquelle la condition d'exposition est satisfaite pour l'un des trois types d'insuline lente ou intermédiaire (condition d'exposition = au moins deux délivrances d'un même type d'insuline au cours d'une période de 6 mois).

Ont été exclues, les personnes avec cancer traité avant l'entrée dans l'étude ou dans les 12 mois qui ont suivi (Hospitalisations en MCO, HAD et SSR ou ALD depuis 2005) et les sujets avec une durée de suivi inférieure à 12 mois.

Un patient a été considéré comme exposé à partir du 12ème mois calendaire suivant la première délivrance et le sujet était considéré comme exposé jusqu'à la fin du suivi.

Un ajustement a été réalisé sur les facteurs de confusion suivants : âge et sexe, traitements par ADO (metformine, rosiglitazone, pioglitazone, sulfamides, et autres ADO) au cours du suivi, ancienneté du diabète au moment de l'inclusion à partir de la date de début de l'ALD diabète (sous-population).

Risque de **tous cancers** selon la dose cumulée au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 14 000 UI]	0,96	[0,85 - 1,08]	0,96	[0,85 - 1,08]	1,04	[0,91 - 1,18]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,98	[0,86 - 1,11]	0,98	[0,86 - 1,11]	1,01	[0,88 - 1,16]
	27 000 UI et plus	0,97	[0,84 - 1,11]	0,98	[0,85 - 1,12]	1,06	[0,91 - 1,24]
Insuline détémir	[0 - 14 000 UI]	1,06	[0,91 - 1,23]	1,09	[0,93 - 1,26]	1,05	[0,88 - 1,23]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,91	[0,75 - 1,10]	0,93	[0,76 - 1,12]	0,91	[0,73 - 1,12]
	27 000 UI et plus	1,07	[0,87 - 1,31]	1,09	[0,89 - 1,33]	1,06	[0,85 - 1,32]
IH	[0 - 14 000 UI]	0,97	[0,78 - 1,21]	0,95	[0,77 - 1,18]	0,93	[0,73 - 1,18]
	[14 000 - 27 000 UI]	1,14	[0,88 - 1,48]	1,09	[0,84 - 1,41]	0,89	[0,65 - 1,21]
	27 000 UI et plus	0,98	[0,73 - 1,32]	0,93	[0,69 - 1,25]	0,89	[0,63 - 1,24]

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

Risque de **cancer du sein** selon la dose cumulée au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps

		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
		HR	IC à 95%	HR	IC à 95%	HR	IC à 95%
Insuline glargine	[0 - 14 000 UI]	0,91	[0,59 - 1,40]	0,90	[0,58 - 1,39]	0,88	[0,54 - 1,45]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,91	[0,58 - 1,42]	0,91	[0,58 - 1,42]	1,02	[0,62 - 1,67]
	27 000 UI et plus	1,33	[0,85 - 2,09]	1,31	[0,84 - 2,05]	1,49	[0,91 - 2,45]
Insuline détémir	[0 - 14 000 UI]	1,28	[0,78 - 2,07]	1,20	[0,74 - 1,95]	1,13	[0,66 - 1,96]
	[14 000 - 27 000 UI]	0,99	[0,52 - 1,89]	0,95	[0,50 - 1,81]	1,02	[0,51 - 2,03]
	27 000 UI et plus	1,18	[0,60 - 2,32]	1,12	[0,57 - 2,21]	1,04	[0,48 - 2,26]
IH	[0 - 14 000 UI]	1,05	[0,52 - 2,15]	1,11	[0,54 - 2,27]	1,21	[0,56 - 2,60]
	[14 000 - 27 000 UI]	1,27	[0,56 - 2,87]	1,41	[0,62 - 3,21]	1,51	[0,61 - 3,72]
	27 000 UI et plus	0,27	[0,04 - 1,91]	0,30	[0,04 - 2,18]	0,00	

Source SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010

L'étude de la CNAMTS ne montre pas de sur-risque de cancers « toutes localisations » lié à l'utilisation d'insuline glargine.

Pour le cancer du sein, même si les données présentées ne montrent pas de sur-risque statistiquement significatif (puissance de l'étude), les RR croissants en fonction de la dose cumulée (effet dose) doivent inciter à la prudence.

Aussi, ces premiers résultats sont rassurants sur le risque de survenue de cancers toutes localisations mais ne permettent pas d'écarter le sur-risque de cancer du sein chez les utilisatrices de glargine.

Nouveaux Résultats avec un an de suivi complémentaire :

Une nouvelle analyse a été effectuée avec un an de suivi supplémentaire : Les premiers résultats de cette étude avaient montré un effet-dose entre insuline glargine et cancer du sein ; l'analyse principale a donc porté sur cette localisation.

Les ajustements réalisés dans le cadre du cancer du sein ont porté sur la réalisation d'une mammographie de dépistage, l'exposition à d'autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et le désavantage social de la commune de résidence.

Pour le cancer colorectal, un ajustement a été réalisé sur le sexe, la réalisation d'une coloscopie, l'exposition aux autres classes d'antidiabétiques au cours du suivi et sur le désavantage social de la commune de résidence.

Pour les deux localisations, un ajustement supplémentaire sur l'ancienneté du diabète a été pris en compte dans un deuxième modèle.

Initialement, 90 111 individus bénéficiaires du Régime Général, âgés de 40 à 79 ans, nouvellement traités par insuline lente ou intermédiaire et avec au moins 3 délivrances d'ADO l'année précédente ont été extraits de la base de données de la CNAM-TS (SNIIRAM).

Sur cette population, ont été exclus : 11 299 individus ayant présenté un cancer avant l'inclusion, 2 610 individus ayant présenté un cancer dans les 12 mois suivant l'inclusion, 5 677 individus pour lesquels la durée de suivi était inférieure à 12 mois et 4 279 patients résidant dans les DOM (en raison de l'absence d'indice de désavantage social disponible pour ces départements).

Au total, la population retenue pour la cohorte se compose de 66 246 individus.

Les principaux résultats présentés sont les HR comparant les risques de cancer entre le 3^{ème} et le 1^{er} tercile d'exposition (modèle chez les seuls exposés à l'insuline étudiée). Pour chaque localisation, trois types de modèles sont présentés : dose-cumulée, dose moyenne quotidienne et durée cumulée.

Pour chacune des localisations, les deux modèles donnent des résultats similaires. Un sur-risque statistiquement significatif est retrouvé chez les 40-79 ans pour le cancer du sein avec l'insuline glargine (HR = 1,86 [1,29 ; 2,68] pour le modèle 1 et HR = 2,10 [1,42 ; 3,12] pour le modèle 2) et l'insuline détémir (HR = 1,95 [1,05 ; 2,05] pour le modèle 1 et HR = 1,50 [1,03 ; 2,19] pour le modèle 2), pour des doses cumulées $\geq 37\ 000$ UI vs $< 18\ 000$ pour la glargine et $\geq 34\ 000$ UI vs $< 15\ 000$ pour la détémir. Des résultats également statistiquement significatifs ont été retrouvés avec la dose moyenne pour les deux types d'insuline. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été retrouvé avec la durée cumulée.

Pour l'analyse portant sur la population plus restrictive des 40-64 ans, un sur-risque statistiquement significatif a été retrouvé avec la dose cumulée pour la glargine et l'insuline détémir, avec des résultats non statistiquement significatifs pour la dose moyenne et la durée cumulée pour la glargine et pour la dose moyenne dans le modèle 1 et la durée cumulée pour la détémir (pour la dose moyenne dans le modèle 2, le HR est de 2,73 [1,04 ; 7,15] pour la détémir).

Pour le cancer colorectal, un sur-risque est retrouvé pour la glargine seulement sur l'analyse portant sur la dose moyenne (HR = 1,39 [1,03 ; 1,88] pour le modèle 1 et HR = 1,55 [1,12 ; 2,14]

pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et pour la détémir sur l'analyse portant sur la dose cumulée (HR = 2,62 [1,55 ; 4,45] pour le modèle 1 et HR = 2,84 [1,62 ; 4,99] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans) et la dose moyenne (HR = 2,06 [1,21 ; 3,48] pour le modèle 1 et HR = 2,39 [1,36 ; 4,20] pour le modèle 2 chez les 40-79 ans).

En revanche, aucun sur-risque n'a été retrouvé avec l'insuline humaine quel que soit le type de cancer considéré, le type d'analyse effectuée ou la population prise en compte.

Au total, ces nouveaux résultats montrent :

- une association significative entre dose cumulée d'insuline glargine et cancer du sein ;
- une association significative entre dose cumulée d'insuline détémir et cancer du sein ;
- une association entre dose moyenne élevée d'insuline glargine et cancer colorectal (alors que ni la durée d'exposition ni la dose cumulée de glargine ne sont associées à un sur-risque de cancer colorectal) ;
- une association pour l'insuline détémir à un sur-risque de cancer colorectal en termes de dose cumulée et de dose moyenne quotidienne.
- aucune association entre insuline humaine et cancer (sein ou colorectal).

Dans cette étude, les résultats des analyses par durée et par dose cumulée ne sont pas convergents. Pour rappel, aucun ajustement n'a été effectué sur l'IMC, l'HbA1c et la notion d'insulino-résistance.